

**Pr M.ACHOU**

## Le Complément

### **Objectifs :**

**L'objectif principal du cours d'immunologie** vise à donner une formation fondamentale portant sur les principaux éléments et mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire :

A l'issue du cours sur le **complément**

L'étudiant doit :

- 1 : Connaitre la définition du complément et sa composition.
- 2 : Ses principales actions
- 3 : Ses voies d'activations surtout la voie classique et la voie alterne.

### **Plan du cours :**

1. Définition
2. Composition
3. Actions du complément
4. Facteurs modifiants le complément
6. Voies d'activation du complément

#### **1. Définition**

Le **système du complément** est un groupe de plus de 30 **protéines** connues du **sérum** (environ 35), faisant partie de l'**immunité innée** circulant dans le plasma sous forme inactive représentant environ 5% des protéines sériques totales. Douze (12) de ces protéines sont directement impliquées dans les mécanismes d'élimination des pathogènes, les autres régulent finement l'activité des premières afin d'éviter une réaction auto-immune. Il y a trois **voies biochimiques** qui activent le système du complément : la voie classique du complément, la voie alterne du complément et la voie des lectines liant les résidus **mannose** des membranes bactériennes. Le complément peut s'activer en l'absence d'**anticorps**, dans le cas de la voie alterne et de la voie des lectines, c'est pour cela qu'il est uniquement considéré comme faisant partie de l'immunité innée. Néanmoins, la voie dite classique d'activation débute par la reconnaissance d'anticorps donc une réaction immunitaire (réaction Ag-Ac) et fait à ce titre partie de l'**immunité acquise** (dite aussi adaptative). De façon générale, le complément montre qu'immunité innée et immunité acquise doivent être considérées comme deux systèmes collaborant pour élaborer la réponse immunitaire et non comme deux systèmes indépendants.

## **2. Composition**

Le système du complément est composé de facteurs actifs C1 jusqu'à C9, du facteur B et du facteur D, les autres interviennent dans la régulation. Ce sont toutes des protéines solubles synthétisées en majorité par le foie circulant dans le sang et le liquide extracellulaire ; certains facteurs sont également synthétisés par les cellules épithéliales du tube digestif (exemple du C1).

Les gènes codant pour la synthèse des facteurs du complément sont connus (exemple du facteur C3 ; le gène le codant est situé sur le chromosome 19, le C2, le C4 et le facteur B ; les gènes qui les codent sont situés sur le chromosome 6 étroitement associés au CMH (HLA).

## **3. Actions du complément**

### **3.1) Action lytique**

C'est une des principales fonctions d'activation du complément, attaquer la membrane des cellules microbiennes, elle est déclenchée soit par l'Ac lié au microorganisme (Ag), soit par les polysaccharides de l'enveloppe microbienne.

- Sur les GR on aura une hémolyse.
- Sur les bactéries une bactériolyse (seuls les G<sup>-</sup> qui sont lysés les G<sup>+</sup> ne le sont pas).
- Sur les virus on aura une virolyse (seuls les virus ayant une enveloppe riche en lipides qui sont lysés).

### **3.2) Action toxique**

Endommageant la membrane cellulaire, formation de « trous ».

**NB :** dans les 2 cas la cellule meurt.

### **3.3) Action augmentant la phagocytose**

Il modifie les parois cellulaires, ce qui permet une captation plus intense par le macrophage.

### **3.4) Action augmentant l'immunoadhérence**

Faculté pour les Ag d'adhérer au GR.

**NB :** pour les actions 3 et 4 il faut le C1 le C2, le C3 et le C4.

### **3.5) Le complément intervient dans l'hypersensibilité (le phénomène d'ARTHUS)**

### **3.6) Formation de facteurs chimiotactiques et d'anaphylatoxines**

L'anaphylatoxine est une substance qui dérive du C3a et du C5a par :

- C3a + plasmine = anaphylatoxine
- C5a + trypsine = anaphylatoxine

Celle-ci entraîne la libération d'histamine par les mastocytes provoquant une contraction vasculaire (rôle médiateur des réactions inflammatoires).

Les facteurs chimiotactiques dérivent du C5a, du C6 et du C7, ils ont un rôle dans la coagulation du sang.

#### **4. Facteurs modifiants le complément**

**In vitro** - La chaleur : l'activité du complément diminue à partir de 22°C et si on le chauffe pendant 30mn à 56°C son activité sera nulle.

- Le froid : on peut conserver le complément 1 an à - 60°C ; quelques mois à - 25°C et quelques jours à - 4°C.

- L'agitation détruit le complément.

- Tous les agents qui altèrent les protéines altèrent le complément.

**In vivo**

- Une carence alimentaire diminue la quantité du complément.

- Des chocs anaphylactiques diminuent la qualité du complément.

- La sédentarité et le surentrainement affecte l'immunité.

- Le manque de sommeil, le stress, le vieillissement affectent le système Immunitaire.

#### **5. Les voies d'activation du complément**

##### **5.1. La voie classique**

- Initiation: La voie classique du complément est initiée par une réaction immunologique Ag-Ac.

##### **5.1.1. Une réaction immunologique $Ag + Ac = Ag-Ac$**

Les complexes antigène-anticorps : seules les IgM et les IgG 1, 2 et 3 sont capables de stimuler le complément par la voie classique:

##### **5.1.2. Des réactions enzymatiques**

- **Activation du C1**

Le C1 circule dans le sang sous forme de complexe multimérique :  $(C1r-C1s)_2 + C1q$ .  
Le C1q (unité de reconnaissance) possède une structure complexe comprenant 6 têtes globulaires connectées à une région centrale par des brins de structure apparentée.

En présence d'un complexe immun l'engagement de deux têtes globulaires avec 2 fragments Fc de deux molécules d'IgG 1,2 ou 3, ou avec 2 fragments Fc d'une molécule d'IgM, entraîne un changement conformationnel du C1q entraînant l'auto-activation du C1r (serine protéase).

Le C1r activé clive le C1s et le C1s clivé devient actif et porte l'activité C1 estérase.  
**Nécessite du Calcium.**

- **Activation du C4**

Le C1s activé clive le composant C4 libérant 2 fragments : un petit fragment le C4a (anaphylatoxine), et un grand fragment le **C4b** qui va se lier de façon covalente à la surface de l'activateur (surface d'une bactérie sensibilisée par des Ac par ex).

- **Activation du C2**

Le C4b fixé à l'activateur devient un accepteur du C2 pour former un complexe C4b-C2. Le C1 fixé devient la cible du C1s qui le clive en : C2b qui est libéré, et C2a qui reste fixé au C4b et porte une activité enzymatique (serine protéase). **Nécessite du magnésium**

Le complexe **C4bC2a** constitue la **C3 convertase de la voie classique** (L'activité enzymatique est portée par le fragment C2a).

- **Activation du C3**

La C3 convertase clive le composant C3 et libère 2 fragments, un petit fragment le C3a (anaphylatoxine), et un grand fragment le C3b qui se fixe à la C3 convertase. Le complexe trimoléculaire **C4bC2aC3b** constitue la **C5 convertase de la voie classique**.  
**Formation du complexe d'attaque membranaire.**

- **Activation de C5, C6, C7**

La C5 convertase clive le composant C5 libérant l'anaphylatoxine C5a (de faible PM) et, le **C5b** (de gros PM). Le fragment C5b interagit avec le composant C6 pour former un Dimère stable C5b-C6 qui va interagir avec le C7 pour former un trimère C5b-C6-C7.

La formation de ce complexe induit le passage d'un état hydrophile de ces protéines à un état hydrophobe lui permettant de se fixer aux lipides membranaires.

- **Activation de C7, C8, C9**

Le complexe C5b-C6-C7 fixé aux lipides membranaires, capte le C8 et forme un complexe tétramérique : C5b-C6-C7-C8 qui sert de récepteur au C9.

### **5.1.3. Une réaction lytique**

Plusieurs molécules du C9 (6 à 12) viennent se fixer au complexe tétramérique permettant la formation du complexe d'attaque membranaire. Ce complexe, grâce au caractère hydrophobe de ses protéines, s'insère dans la bicouche lipidique, conduisant à la formation d'un canal transmembranaire responsable de la lyse cellulaire. (Lyse osmotique avec entrée d'eau et de sodium et sortie de potassium et de protéine).

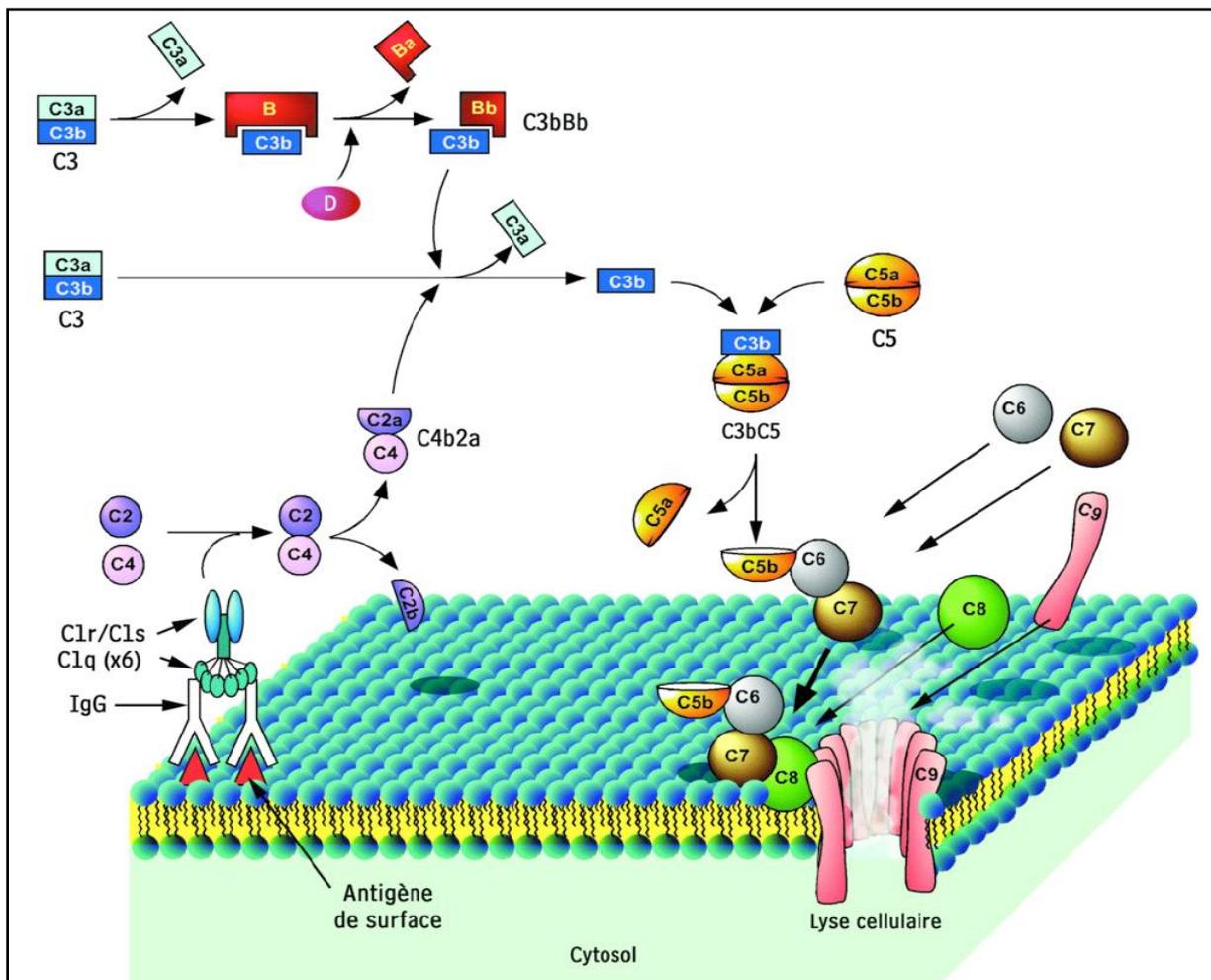
Il existe 3 niveaux d'inhibition

- Le C1 estérase inhibiteur qui inhibe le C1s.
- Le C3 inhibiteur ou le KAF (konglutinogen activating factor) qui inhibe le C3.
- Le C6 inhibiteur qui inhibe le C6.

Voie classique d'activation du complément

Ordre d'action des composants du complément :

- C1, C4, C2, C3, C5, **C6, C7, C8, C9** complexe d'attaque membranaire (MAC)



## 5.2. La voie Alterne

Cette voie d'activation du complément utilise le **C3 et les facteurs B et D.**

=> Elle est mise en jeu par de nombreuses substances et notamment les polysaccharides présents à la surface de bactéries, parasites ou virus, les endotoxines bactériennes, les immunoglobulines A agrégées...

=> La voie alterne constitue ainsi une des premières lignes de défense de l'organisme contre un agent pathogène avant l'émergence d'une réponse immune spécifique.

De petites quantités de C3b sont formées en continu. Elles peuvent s'associer au facteur B (proactivateur du C3b) pour former le complexe **C3bB**.

=> Le complexe C3bB, une fois formé, devient accessible au facteur D (qui est sous forme active dans le sérum) qui clive B en Ba et Bb.

=> Le fragment Ba est "éliminé", il reste le complexe **C3bBb** qui acquiert ainsi une activité C3 convertase (le site enzymatique est porté par le fragment Bb).

=> Le complexe C3bBb peut alors cliver de nouvelles molécules de C3 en fragments C3a et C3b. Le C3b ainsi engendré est capable d'interférer avec les facteurs B puis D et forme de nouvelles C3 convertases, c'est la [boucle d'amplification](#).

=> Comme pour la C3 convertase classique, **la C3 convertase alterne est capable de cliver le C5**, permettant à la réaction de se poursuivre vers la formation du [complexe lytique](#) commun aux 2 voies.

=> La C3 convertase alterne ne peut cliver le C5 que s'il lui est présenté fixé à une autre molécule de C3b pour former un complexe **C3bBbC3b**.

ensuite le C5 clive en C5a et en C5b qui va enclencher le complexe d'attaque membranaire

**Le complexe d'attaque membranaire est identique aux 3 voies d'activations du complément aboutissant à la lyse du support.**

# Voie alterne

